

## **REIVINDICACIONES**

1. Una molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando 4-1BB (4-1BBL) que comprende
  - (a) al menos una molécula Fab capaz de unirse específicamente a PD1 que comprende un dominio VH que comprende (i) HVR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC ID NO: 13, (ii) HVR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC ID NO: 14, y (iii) HVR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 15, y un dominio VL que comprende (iv) HVR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 16, (v) HVR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 17 y (vi) HVR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 18;
  - (b) un primer polipéptido que contiene un primer dominio constante de cadena pesada (CH1) o un dominio de cadena ligera constante (CL) y un segundo polipéptido que contiene un dominio CL o CH1, respectivamente, en el que el segundo polipéptido está unido al primer polipéptido por un enlace disulfuro entre el dominio CH1 y CL, en donde la molécula se caracteriza por que el primer polipéptido comprende dos ectodominios de 4-1BBL que comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7 y SEQ ID NO: 8 que están conectadas entre sí y al dominio CH1 o CL mediante un enlazador peptídico y en que el segundo polipéptido comprende un ectodominio de 4-1BBL que comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada de la grupo que consta de SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7 y SEQ ID NO: 8 conectado a través de un péptido enlazador al dominio CL o CH1 de dicho polipéptido, y un dominio Fc de IgG1 que comprende las sustituciones de aminoácidos L234A, L235A y P329G (numeración según el índice Kabat EU) un dominio Fc de IgG1 que comprende las sustituciones de aminoácidos L234A, L235A y P329G (numeración según el índice Kabat EU).
2. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de 4-1BBL de la reivindicación 1, en la que el ectodominio de 4-1BBL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1 o SEQ ID NO: 5.

3. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero 4-1BBL de las reivindicaciones 1 o 2, que comprende

(a) al menos una molécula Fab capaz de unirse específicamente a PD1 que comprende un dominio VH que comprende (i) HVR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC ID NO: 13, (ii) HVR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC ID NO: 14, y (iii) HVR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 15, y un dominio VL que comprende (iv) HVR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 16, (v) HVR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 17 y (vi) HVR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 18, y

(b) un primer y un segundo polipéptido que están unidos entre sí mediante un enlace disulfuro,

en donde la molécula de unión a antígeno se caracteriza por que el primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12 y SEQ ID NO: 10 y porque el segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4 y SEQ ID NO: 5.

4. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero 4-1BBL de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la molécula Fab capaz de unirse específicamente a PD1 comprende

(a) un dominio VH que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 19 y un dominio VL que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 20,

(b) un dominio VH que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 21 y un dominio VL que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22,

(c) un dominio VH que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 21 y un dominio VL que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 23,

(d) un dominio VH que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 21 y un dominio VL que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 24 o

(e) un dominio VH que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 21 y un dominio VL que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 25.

5. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero 4-1BBL de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la molécula de unión a antígeno comprende

una primera cadena pesada y una primera cadena ligera, comprendiendo ambas la molécula Fab capaz de unirse específicamente a PD1,

un primer péptido que comprende dos ectodominios de 4-1BBL que comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7 y SEQ ID NO: 8 conectados entre sí mediante un primer enlazador peptídico fusionado en su extremo C-terminal mediante un segundo enlazador peptídico a una segunda cadena pesada o ligera,

y un segundo péptido que comprende un ectodominio de dicho 4-1BBL que comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7 y SEQ ID NO: 8 fusionado en su extremo C-terminal mediante un tercer enlazador peptídico a una segunda cadena ligera o pesada, respectivamente.

6. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero 4-1BBL de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el primer péptido que comprende dos ectodominios de 4-1BBL que comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7 y SEQ ID NO: 8 conectados entre sí mediante un primer enlazador peptídico está fusionado en su extremo C-terminal mediante un segundo enlazador peptídico a un dominio CL que forma parte de una cadena pesada, y el segundo péptido que comprende un ectodominio de dicho 4-1BBL que comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7 y SEQ ID NO: 8 está fusionado en su extremo C-terminal mediante un tercer enlazador peptídico a un dominio CH1 que forma parte de una cadena ligera.

7. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero 4-1BBL de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el dominio Fc comprende modificaciones de poma en agujero que promueven la asociación de la primera y la segunda subunidad del dominio Fc.
8. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero 4-1BBL de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la molécula de unión a antígeno comprende
  - (i) una primera cadena pesada que comprende el dominio VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 19 y una primera cadena ligera que comprende el dominio VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 20 o una primera cadena pesada que comprende el dominio VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 21 y una primera cadena ligera que comprende el dominio VL que comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24 y SEQ ID NO: 25,
  - (ii) una segunda cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en SEQ ID NO: 74, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 78 y SEQ ID NO: 80 y
  - (iii) una segunda cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 79 y SEQ ID NO: 81.
9. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligandos de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la molécula de unión a antígeno comprende
  - (a) una primera cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 82, una primera cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 83 o SEQ ID NO: 171, una segunda cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 74 y una segunda cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 75,
  - (b) una primera cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 82, una primera cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ

ID NO: 83 o SEQ ID NO: 171, una segunda cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 76 y una segunda cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 77,

(c) una primera cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 82, una primera cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 83 o SEQ ID NO: 171, una segunda cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 78 y una segunda cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 79, o

(d) una primera cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 82, una primera cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 83 o SEQ ID NO: 171, una segunda cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 80 y una segunda cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 81.

10. Un polinucleótido aislado que codifica la molécula de unión a antígeno que contiene trímero 4-1BBL de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.
11. Un vector, particularmente un vector de expresión, que comprende al polinucleótido aislado de la reivindicación 10.
12. Una línea celular que comprende al polinucleótido aislado de la reivindicación 10 o al vector de la reivindicación 11.
13. Un método para producir la molécula de unión a antígeno que contiene trímero 4-1BBL de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende cultivar la línea celular de la reivindicación 12 en condiciones adecuadas para la expresión de la molécula de unión a antígeno que contiene trímero 4-1BBL y aislar la molécula de unión a antígeno que contiene trímero 4-1BBL.
14. Una composición farmacéutica que comprende la molécula de unión a antígeno que contiene trímero 4-1BBL de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.